

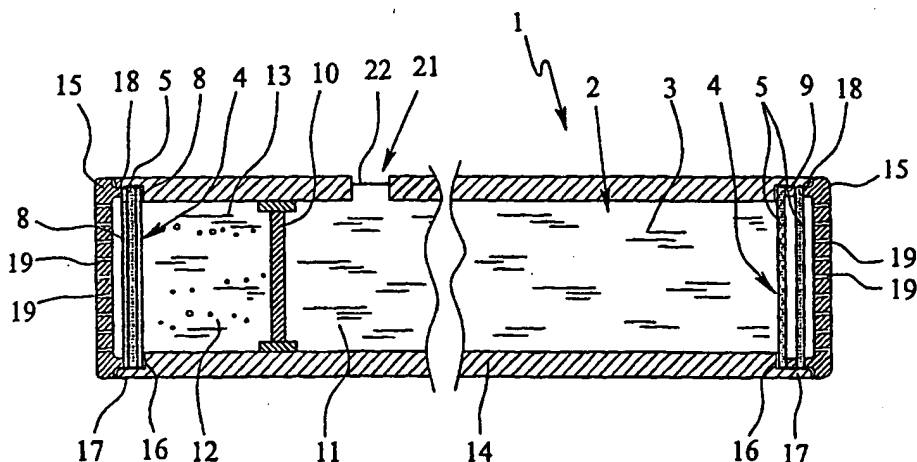
PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61M 31/00</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/48660</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 2000 (24.08.00)</p>									
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01287</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 17. Februar 2000 (17.02.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">199 07 006.7</td> <td style="width: 33%;">18. Februar 1999 (18.02.99)</td> <td style="width: 33%;">DE</td> </tr> <tr> <td>199 10 188.4</td> <td>9. März 1999 (09.03.99)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>199 48 783.9</td> <td>8. Oktober 1999 (08.10.99)</td> <td>DE</td> </tr> </table> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ALCOVE SURFACES GMBH [DE/DE]; Altendorfer Strasse 3, D-45127 Essen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRANDAU, Wolfgang [DE/DE]; Platanenweg 7, D-48161 Münster (DE). FISCHER, Alfons [DE/DE]; Fischlaker Höfe 56, D-45239 Essen (DE). SAWITOWSKI, Thomas [DE/DE]; Isenbergstrasse 43, D-45130 Essen (DE). SCHMID, Günter [DE/DE]; Klippe 39 b, D-42555 Velbert (DE).</p> <p>(74) Anwälte: GESTHUYSEN, Hans, Dieter usw.; Postfach 10 13 54, D-45013 Essen (DE).</p>	199 07 006.7	18. Februar 1999 (18.02.99)	DE	199 10 188.4	9. März 1999 (09.03.99)	DE	199 48 783.9	8. Oktober 1999 (08.10.99)	DE	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
199 07 006.7	18. Februar 1999 (18.02.99)	DE								
199 10 188.4	9. März 1999 (09.03.99)	DE								
199 48 783.9	8. Oktober 1999 (08.10.99)	DE								

(54) Title: **IMPLANT**

(54) Bezeichnung: **IMPLANTAT**



(57) Abstract

The invention relates to an implant with a holding area for a therapeutic agent which can pass out through a permeation element. According to the invention, the permeation element is configured as an open-pored diffusion element whose pore walls are chemically modified in order to control the diffusion. This ensures accurate dosage.

(57) Zusammenfassung

Es wird ein Implantat mit einem Aufnahmeraum für ein therapeutisches Mittel vorgeschlagen, das durch ein Durchlasselement aus dem Aufnahmeraum entweichen kann. Zur genauen Dosierung wird als Durchlasselement ein offenporiges Diffusionselement vorgeschlagen, wobei die Porenwände zur Steuerung der Diffusion chemisch modifiziert sind.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

Implantat

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Implantat gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

5

Hier ist unter dem Begriff "Implantat" zunächst im engeren Sinne ein in den Körper eines Tieres oder eines Menschen zumindest vorübergehend einzusetzendes Element zu verstehen, das beispielsweise ausschließlich therapeutische Funktionen aber auch Stütz- und/oder Gelenkfunktionen ausüben
10 kann. Im weiteren Sinne sind hierunter jedoch auch mit dem Körper von außen, insbesondere vorübergehend in Kontakt bringbare Elemente o. dgl. zu verstehen.

Unter dem Begriff "therapeutisches Mittel" sind hier insbesondere Arzneimittel bzw. Pharmazeutika einerseits und Heilmittel und sonstige, dem menschlichen oder tierischen Körper zuzuführende Stoffe andererseits zu verstehen.
15 Insbesondere kommen auch alle in der EP - A - 0 875 218 genannten, dort als "medication" bezeichneten therapeutischen Mittel bzw. Rezeptoragonisten, Rezeptorantagonisten, Enzyminhibitoren, Neurotransmitter, Zytostatika, Antibiotika, Hormone, Vitamine, Stoffwechselsubstrate, Antimetabolite, Diuretika und dergleichen als therapeutisches Mittel in Betracht.
20

Aus der den nächstliegenden Stand der Technik bildenden DE - C - 197 04 497 ist eine implantierbare Infusionspumpe bekannt, bei der ein Arzneimittel
25 mittels eines Treibmittels aus einem Aufnahmeraum ausgetrieben und über einen Katheter an den Körper abgegeben wird. Zwischen dem Aufnahmeraum und dem Katheter ist eine Drosselstrecke vorgesehen. Die Drosselstrecke ist durch eine Perfusionsplatte gebildet, die mit einer Vielzahl von Bohrungen in der Größenordnung von 1 µm versehen ist. Die Bohrungen
30 sind mittels Laserstrahl in die beispielsweise aus Keramik bestehende Perfusionsplatte eingebracht.

Bei der bekannten Infusionspumpe strömt das Arzneimittel aufgrund des von dem Treibmittel verursachten Drucks durch die Bohrungen der Perfusionsplatte in den sich anschließenden Katheter. Die Perfusionsplatte wirkt hier als
35

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Drosselstelle, d. h. die pro Zeiteinheit durchströmende Menge an Arzneimittel hängt von dem Druck des Treibmittels und den fluidischen Eigenschaften des Arzneimittels ab. Bei dieser Durchströmung der Perfusionsplatte beschränkt sich die Wechselwirkung zwischen den Bohrungen der Perfusionsplatte und dem ausgetriebenen Arzneimittel auf die Drosselwirkung der Bohrungen, also auf einen strömungsmäßigen, quasi mechanischen Einfluß. Hierbei ist nachteilig, daß die pro Zeiteinheit abgegebene bzw. durchströmende Menge an Arzneimittel von dem durch das Treibmittel bewirkten Druck abhängt, so daß oftmals unvermeidliche Druckänderungen zu ungewollten Schwankungen der Abgabegeschwindigkeit führen. Weiterhin besteht der Nachteil, daß sich die Bohrungen der Perfusionsplatte bzw. sonstiger Drosseln durch Ablagerung von eingedrungenen Stoffen zumindest teilweise zusetzen können. Dies führt zu einer unerwünschten und undefinierten Änderung der Drosselwirkung und damit zu einer ungewünschten Beeinflussung der pro Zeiteinheit abgegebenen bzw. durchströmenden Menge an Arzneimittel.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Implantat bereitzustellen, das eine insbesondere auch bei kleinsten Mengen sehr genaue, vorzugsweise druckunabhängige Abgabe eines therapeutischen Mittels bzw. mindestens eines Wirkstoffs des therapeutischen Mittels pro Zeiteinheit ermöglicht, wobei insbesondere das Problem der Ablagerung von Stoffen zumindest weitestgehend ausgeschlossen ist.

Die obige Aufgabe wird durch ein Implantat gemäß Anspruch 1 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Eine grundlegende Idee der vorliegenden Erfindung liegt darin, ein Diffusionselement mit offenen Poren vorzusehen, so daß nur eine Diffusion, jedoch keine freie Strömung ermöglicht wird, und/oder eine chemische Modifizierung von Porenwandungen vorzusehen, so daß eine vorzugsweise selektive Wechselwirkung hinsichtlich des Durchtritts mit einem therapeutischen Mittel bzw. mindestens einem Wirkstoff des therapeutischen Mittels erreicht wird. So kann eine zumindest weitgehende Unabhängigkeit der pro Zeiteinheit abgegebenen Menge von dem auf das therapeutische Mittel wirkenden Druck erreicht werden. Folglich wird eine genauere Dosierung möglich, ins-

besondere bei geringen Abgabemengen. Weiterhin wird ein Zusetzen bzw. Verstopfen des Durchlaßelements bei der erfindungsgemäßen Ausgestaltung zumindest weitestgehend ausgeschlossen.

- 5 Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung weisen die Poren des Durchlaßelements im Mittel einen Durchmesser von 20 nm bis 250 nm auf. Bei dieser Porengröße ist eine freie Durchströmung der Poren zumindest weitestgehend ausgeschlossen, so daß sich die gewünschte Druckunabhängigkeit der pro Zeiteinheit abgegebenen Menge einstellt. Zudem schließt diese Porengröße
10 einen Eintritt von körpereigenen Stoffen, wie Proteinen, in die Poren und damit in das Implantat aus.

- 15 Zur chemischen Modifizierung können die Wandungen der Poren des Durchlaßelements beispielsweise hydrophil oder hydrophob ausgebildet und/oder zumindest bereichsweise mit funktionellen Gruppen versehen sein. So kann erreicht werden, daß beispielsweise nur das therapeutische Mittel oder nur ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels durch die Poren hindurchtreten kann, so daß eine selektive Wechselwirkung zwischen den chemisch modifizierten Porenwandungen und dem therapeutischen Mittel bzw. mindestens einem Wirkstoff des therapeutischen Mittels erreichbar ist. Diese selektive Wechselwirkung kann ein ungewolltes Zusetzen bzw. Verstopfen der
20 Poren verhindern.

- 25 Vorzugsweise ist das Durchlaßelement des vorschlagsgemäßen Implantats im wesentlichen aus Metalloxid und/oder keramischem Material hergestellt. Eine sehr einfache Herstellung und Ausbildung von hochgradig gleichförmigen Poren im Durchlaßelement wird vorzugsweise durch eine künstliche, insbesondere elektrolytische, Oxidierung (Anodisierung), insbesondere von Aluminium, ermöglicht. Grundsätzlich eignen sich hierfür alle sogenannten Ventilmetalloxide, wie Aluminium-, Tantal-, Eisen-, Wolfram- und/oder Titanoxid,
30 sowie Magnesiumoxid.

- 35 Durch Variation der elektrischen Spannung bei der Anodisierung können der Durchmesser der Poren und die Flächendichte der Poren, d. h. die Anzahl der Poren pro Fläche, variiert werden. Folglich kann die Form der Poren in weiten

5 Bereichen gesteuert werden. Insbesondere sind die Poren zumindest im wesentlichen röhrenartig ausgebildet und erstrecken sich von der Oberfläche des Durchlaßelements im wesentlichen senkrecht durch das Durchlaßelement hindurch, wobei der Querschnitt der Poren und/oder deren Öffnung im Durchmesser bzw. in der Fläche abschnittsweise reduziert sein kann, um gewünschte Eigenschaften zu erhalten.

10 Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform zeichnet sich durch eine zweite dem Aufnahmeraum zugeordnete Durchlaßöffnung auf, in die ebenfalls ein Durchlaßelement bzw. ein beispielsweise membranartiges Trennelement eingesetzt ist, so daß durch die eine Öffnung bzw. das darin eingesetzte Durchlaßelement das therapeutische Mittel bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels hindurch aus dem Aufnahmeraum entweichen und Stoffe durch die andere Durchlaßöffnung bzw. das darin eingesetzte
15 Durchlaß- bzw. Trennelement von außen in den Aufnahmeraum eindringen können. Diese quasi doppelte Osmose kann durch gezielte, unterschiedliche Ausbildung und/oder chemische Modifizierung der Durchlaßelemente erreicht werden. Die von außen in den Aufnahmeraum eindringenden Stoffe, wie Wasser o. dgl., können eine Volumenverringerung des therapeutischen
20 Mittels im Aufnahmeraum ausgleichen, so daß kein den Austritt des therapeutischen Mittels aus dem Aufnahmeraum behindernder Unterdruck bzw. keine das Durchlaßelement zerstörende Druckdifferenz entsteht.

25 Bei Bedarf kann ein Wandelement zur Unterteilung des Aufnahmeraums vorgesehen sein, um eine Vermischung bzw. Verdünnung des therapeutischen Mittels durch in den Aufnahmeraum eindringende Stoffe zu vermeiden.

30 Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung anhand der Zeichnung eines bevorzugten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Es zeigt:

Fig. 1 eine schematische Schnittdarstellung eines vorschlagsgemäßen Implantats;

Fig. 2 eine schematische Schnittdarstellung einer Pore eines beidseitig abgestützten Durchlaßelements des Implantats gemäß Fig. 1; und

5 Fig. 3, 4 elektronenmikroskopische Aufnahmen einer Aluminiumoxidschicht mit Poren in unterschiedlichen Vergrößerungen.

Fig. 1 zeigt in schematischer Schnittdarstellung ein vorschlagsgemäßes Implantat 1. Das Implantat 1 weist im dargestellten Ausführungsbeispiel eine im wesentlichen zylindrische Form auf. Jedoch sind auch beliebige andere Formen, wie flache oder scheibenförmige Formen, möglich.

10

Das Implantat 1 weist einen Aufnahmeraum 2 zur Aufnahme eines therapeutischen Mittels 3 auf. Hinsichtlich des therapeutischen Mittels 3 wird auf die eingangsseitige Definition verwiesen.

15

Das Implantat weist mindestens eine Durchlaßöffnung 4 auf, die hier insbesondere im Bereich eines Endes bzw. einer Stirnseite des Implantats 1 angeordnet ist. Der Durchlaßöffnung 4 ist mindestens ein Durchlaßelement 5 zugeordnet. Beim Darstellungsbeispiel sind zwei Durchlaßelemente 5 nacheinander in die rechte, mit dem therapeutischen Mittel 3 in Kontakt stehende Durchlaßöffnung 4 aus Sicherheitsgründen eingesetzt, um ein ungewolltes bzw. unkontrolliertes Entweichen des therapeutischen Mittels aus dem Aufnahmeraum 2 bei Bruch oder Beschädigung eines Durchlaßelements 5 mit Sicherheit auszuschließen. Die beiden Durchlaßelemente 5 sind beim Ausführungsbeispiel identisch ausgebildet, wobei jedoch auch eine unterschiedliche Ausbildung in Betracht kommt.

20

25

Nachfolgend wird die bevorzugte Ausbildung eines Durchlaßelements 5 anhand der schematischen Schnittdarstellung durch ein Durchlaßelement 5 gemäß Fig. 2 näher erläutert.

30

Das Durchlaßelement 5 ist für das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens einen Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 durchlässig. Hierzu ist das Durchlaßelement 5 vorzugsweise offenporig ausgebildet. Fig. 2 zeigt in der ausschnittweisen Schnittdarstellung eine Pore 6. Das Durchlaßelement 5

35

weist eine Vielzahl derartiger Poren 6 auf, durch die das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 aus dem Aufnahmeraum 2 hindurch nach außen treten, insbesondere nur diffundieren, kann.

5

Fig. 2 ist zu entnehmen, daß sich die Poren 6 im wesentlichen senkrecht zu der in Fig. 2 horizontal verlaufenden Haupterstreckungsebene des Durchlaßelements 5 durch dieses hindurch erstrecken. Die Poren 6 verlaufen dementsprechend im wesentlichen parallel zueinander. Insbesondere sind die Poren 6 im wesentlichen gleichförmig, insbesondere im wesentlichen kreiszylindrisch, ausgebildet.

10

Fig. 3 und 4, die elektronenmikroskopische Aufnahmen einer Oberfläche eines Durchlaßelements 5 bei unterschiedlicher Vergrößerung darstellen, verdeutlichen, wie gleichmäßig verteilt und ausgebildet die hell erscheinenden, rohrförmigen Poren 6 sind.

15

Vorzugsweise beträgt die Flächendichte der Poren 6 etwa 10^8 bis $10^{11}/\text{cm}^2$. Der mittlere Porendurchmesser beträgt vorzugsweise maximal 500 nm, insbesondere 250 nm bis 20 nm.

20

Beim dargestellten Ausführungsbeispiel ist Fig. 2 zu entnehmen, daß die Poren 6 über ihre gesamte Erstreckung durch das Durchlaßelement 5 hindurch einen im wesentlichen konstanten Querschnitt aufweisen. Die Porenwandung 7 der Poren 6 bildet hier jeweils also im wesentlichen eine Zylindermantelfläche.

25

Das Durchlaßelement 5 weist eine geringe Dicke von insbesondere weniger als 50 μm , vorzugsweise maximal 5 μm , auf. Dementsprechend ergibt sich ein verhältnismäßig geringer Diffusions- bzw. Durchtrittswiderstand für das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens einen Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3.

30

Das Durchlaßelement 5 besteht vorzugsweise zumindest im wesentlichen aus Aluminiumoxid, das insbesondere elektrolytisch abgeschieden bzw. gebildet

35

wird. Beispielsweise wird eine Aluminiumschicht, die von einem nicht dargestellten Träger getragen ist, elektrisch oxidiert (anodisiert) und dann von dem Träger abgelöst, um das Durchlaßelement 5 zu erhalten. Bei der elektrolytischen Oxidierung kann der Durchmesser der Poren 6 sehr einfach durch entsprechende Einstellung der angelegten Spannung verändert werden. Hierbei ergibt sich etwa ein Durchmesser von 1,2 bis 1,4 nm pro 1 V anodischer Spannung.

Das Material des Durchlaßelements 5 bzw. nicht oxidiertes Material, wie Aluminium, kann alternativ beispielsweise durch Plasmabeschichten auf den nicht dargestellten Träger aufgebracht und ggf. anschließend oxidiert werden.

Die Herstellung des Durchlaßelements 5 ist jedoch nicht auf die voranstehenden Beispiele beschränkt, beispielsweise könnte auch eine Oxidierung einer entsprechenden Oberflächenschicht des nicht dargestellten Trägers in Betracht kommen, die dann abgelöst wird.

Des weiteren ist das Material für das Durchlaßelement nicht auf Aluminiumoxid beschränkt, sondern darüber hinaus sind generell alle sogenannten Ventilmetalloxide und Magnesiumoxid einsetzbar. Neben diesen Oxiden sind generell auch keramische Materialien geeignet, die im wesentlichen eine entsprechende Porenbildung aufweisen bzw. ermöglichen.

Aufgrund seiner geringen Dicke weist das Durchlaßelement 5 eine allenfalls geringe Eigenstabilität auf. Es ist daher vorzugsweise von mindestens einem, beispielsweise gitterartig ausgebildeten Halteelement 8 auf wenigstens einer Seite abgestützt. Fig. 2 zeigt eine Ausführungsalternative, bei der das Durchlaßelement 5 beidseitig von einem Halteelement 8 abgestützt ist, also zwischen zwei Halteelementen 8 gehalten ist.

Beim Darstellungsbeispiel gemäß Fig. 1 weist das Implantat 1 eine zweite Öffnung 4 auf, die vorzugsweise am anderen, hier linken Ende bzw. gegenüberliegend der ersten Öffnung 4 angeordnet ist. Dieser zweiten Durchlaßöffnung 4 ist vorzugsweise ebenfalls ein Durchlaßelement 5 gemäß der voranstehenden Beschreibung zugeordnet. Insbesondere ist dieses Durchlaß-

element 5 auch in die Durchlaßöffnung 4 eingesetzt, so daß ein Stoffaustausch zwischen dem Aufnahmeraum 2 des Implantats 1 und dem das Implantat 1 umgebenden Außenraum ebenfalls nur durch das Durchlaßelement 5 hindurch möglich ist.

5

Beim Darstellungsbeispiel gemäß Fig. 1 ist der zweiten Durchlaßöffnung 4 lediglich ein einziges Durchlaßelement 5 zugeordnet, das entsprechend der Darstellung in Fig. 2 beidseitig von Halteelementen 8 abgestützt ist.

- 10 Auf der anderen Seite, bei der ersten Öffnung 4 sind demgegenüber als Ausführungsalternative die zwei Durchlaßelemente 5 durch einen vorzugsweise ringförmigen Abstandhalter 9 voneinander beabstandet gehalten. Zusätzlich können nicht dargestellte Halteelemente 8 oder sonstige Stützelemente den Durchlaßelementen 5 zugeordnet sein, um eine ausreichende Abstützung der
- 15 Durchlaßelemente 5, insbesondere bei mangelnder Eigenstabilität und Belastbarkeit sicherzustellen.

- Wie Fig. 1 zu entnehmen ist, weist das Implantat 1 ein hier im wesentlichen kolbenartig ausgebildetes Wandelement 10 auf, das den Aufnahmeraum 2 in
- 20 einen ersten Raumabschnitt 11 und einen zweiten Raumabschnitt 12 unterteilt, wobei der erste Raumabschnitt 11 mit der ersten bzw. einer Durchlaßöffnung 4 in Verbindung steht und der zweite Raumabschnitt 12 mit der zweiten bzw. einer anderen Durchlaßöffnung 4 in Verbindung steht. Das Wandelement 10 ist hier kolbenartig verschieblich in den Aufnahmeraum 2 eingebaut. Jedoch kommt beispielsweise auch eine membranartige oder balgartige
- 25 Ausbildung des Wandelements 10 bei entsprechender Flexibilität, Beweglichkeit und/oder Verschieblichkeit in Betracht.

- Vorzugsweise ist das therapeutische Mittel 3 nur in dem ersten Raumabschnitt 11 eingefüllt. Im zweiten Raumabschnitt 12 ist vorzugsweise ein anderes Mittel, hier als Kompensationsmittel 13 bezeichnet, enthalten. Die Funktion des Kompensationsmittels 13 wird noch im einzelnen erläutert.
- 30

- Ein einfaches Ein- bzw. Befüllen des Implantats 1 bzw. des Aufnahmeraums
- 35 2 mit dem therapeutischen Mittel 3 und dem optional vorgesehenen Kom-

5 pensionsmittel 13 wird in bevorzugter Ausgestaltung dadurch ermöglicht, daß mindestens eine der Durchlaßöffnungen 4 zunächst noch offen ist oder geöffnet werden kann. Erst nach dem Füllen des Aufnahmeraums 2 wird dann das zugeordnete Durchlaßelement 5 in die Durchlaßöffnung 4 eingesetzt.

10 Insbesondere sind bei der vorgeschlagenen, aber nicht zwingenden zylindrischen Ausbildung des Implantats 1 die Durchlaßöffnungen 4 im Bereich der Enden, insbesondere über den gesamten Querschnitt, eines den Aufnahmeraum 2 bildenden, hohlzylindrischen Grundkörpers 14 ausgebildet. Weiter sind den Durchlaßöffnungen 4 insbesondere zum Schutz der eingesetzten Durchlaßelemente 5 vor äußeren mechanischen Einwirkungen Schutzabdeckungen 15 zugeordnet. Bei der zylindrischen Ausbildung des Implantats 1 und den stirnseitigen Durchlaßöffnungen 4 bietet sich dann eine endkappen-
15 seitige Ausbildung der Schutzabdeckungen 15 besonders an.

20 Nach dem Einsetzen der Durchlaßelemente 5 und Anbringen der Schutzabdeckungen 15 am hohlzylindrischen Körpers 14 des Implantats 1 sind die zugeordneten Durchlaßelemente 5 sowie eventuelle Halteelemente 8, Abstandhalter 9 und dergleichen in ihren gewünschten Lagen im Bereich der Durchlaßöffnung 4 fixiert. Insbesondere ist im Bereich jeder Durchlaßöffnung 4 eine an die Innenkontur der Durchlaßöffnung 4 angepaßte, hier ringförmige Schulter 16 gebildet, an die sich ein Abschnitt 17 mit vergrößertem Innendurchmesser vom Grundkörper 14 zur Aufnahme des mindestens einen
25 Durchlaßelements 5 und zugeordneter Halteelemente 8, Abstandhalter 9 und dergleichen anschließt. Die zugeordnete Schutzabdeckung 15 weist einen zylindrischen Ansatz 18 auf, der derart an den Abschnitt 17 mit vergrößertem Innendurchmesser angepaßt ist, daß der Ansatz 18 im Preßsitz in den Abschnitt 17 einsteckbar ist, so daß die Schutzabdeckung 15 vorzugsweise
30 ohne weitere Sicherungsmittel durch den Preßsitz am Grundkörper 14 quasi unlösbar angebracht ist, wobei hier der Ansatz 18 das Durchlaßelement 5 bzw. die Durchlaßelemente 5 und eventuelle Halteelemente 8 und Abstandhalter 9 und dergleichen der zugeordneten Durchlaßöffnung 4 zwischen sich und der zugeordneten Schulter 16 hält und damit im Abschnitt 17 fixiert.

35

Es ist selbstverständlich, daß jede Durchlaßöffnung 4 auch eine von der Kreisform abweichende Umfangskontur aufweisen kann. Das zugeordnete bzw. darin eingesetzte Durchlaßelement 5 weist dann eine dementsprechend bzw. an den jeweiligen Abschnitt 17 angepaßte Außenkontur auf.

5

Die Schutzabdeckung 15 weist Durchgangsöffnungen 19 auf, die im Vergleich zu den Poren 6 einen großen Durchmesser aufweisen, so daß eine zumindest im wesentlichen ungestörte Strömung durch die Schutzabdeckung 15 hindurch möglich ist. Die Schutzabdeckungen 15 dienen nämlich neben
10 der hier vorgesehenen Fixierung der Durchlaßelemente 5 und zugeordneter Bauteile primär einem Schutz der zugeordneten Durchlaßelemente 5 vor mechanischen Einwirkungen, die zu einer Beschädigung oder Zerstörung der relativ spröden Durchlaßelemente 5 führen könnten.

15 Der Grundkörper 14 und die Schutzabdeckungen 15 sind vorzugsweise aus einem körpergeeigneten Material, vorzugsweise Metall, hergestellt.

Nach dem Befüllen des Implantats 1 mit dem therapeutischen Mittel 3 und dem Kompensationsmittel 13 und nach dem Verschließen der Durchlaßöffnungen 4 durch die Durchlaßelemente 5 und deren Fixierung und Abdek-
20 kung durch die Schutzabdeckungen 15 wird das Implantat 1 implantiert. Das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 kann dann durch das mindestens eine Durchlaßelement 5, hier durch die beiden Durchlaßelemente 5 der mit dem ersten Raumabschnitt 11 in
25 Verbindung stehenden, ersten Durchlaßöffnung 4 hindurch diffundieren und in den das Implantat 1 umgebenden, nicht dargestellten Körper durch die Durchgangsöffnungen 19 hindurch austreten. Die beiden Durchlaßelemente 5 der ersten Durchlaßöffnung 4 weisen hierzu Poren 6 auf, deren Porengröße und/oder deren Porenwandung 7 derart ausgebildet ist bzw. sind, daß zumin-
30 dest im wesentlichen lediglich eine Diffusion des therapeutischen Mittels 3 oder des gewünschten Wirkstoffs des therapeutischen Mittels 3 durch die Durchlaßelemente 5 hindurch aus dem ersten Raumabschnitt 11 des Aufnahmeraums 2 heraus auftritt.

Um die vorgenannte, vorzugsweise selektive Diffusion zu erreichen, ist die Größe der Poren 6 entsprechend angepaßt und/oder ist die Porenwandung 7 mittels in Fig. 2 angedeuteter Wechselwirkungspartner 20 entsprechend chemisch modifiziert. Die Wechselwirkungspartner 20 sind vorzugsweise auf
5 der Porenwandung 7 zumindest bereichsweise fixiert und bewirken beispielsweise eine hydrophobe oder hydrophile Eigenschaft der Poren 6 oder wirken als funktionelle Gruppen, um vorzugsweise nur einen selektiven Durchtritt durch die Durchlaßelemente 5 zu ermöglichen, also im wesentlichen die Wirkung einer semipermeablen Membran zu erreichen.

10

Als funktionelle Gruppen kommen beispielsweise Amin-, Mercapto-, Carboxy-, Hydroxygruppen und/oder organisch modifizierte Silane in Betracht.

Um die Verringerung des Volumens des therapeutischen Mittels 3 bei fortschreitender Abgabe des therapeutischen Mittels 3 bzw. mindestens eines Wirkstoffs des therapeutischen Mittels 3 zu kompensieren, ist das Durchlaßelement 5 der zweiten Durchlaßöffnung 4, die mit dem zweiten Raumabschnitt 12 des Aufnahmeraums 2 in Verbindung steht, derart ausgebildet, daß
15 wenigstens ein Stoff, beispielsweise Wasser, aus dem nicht dargestellten, das Implantat 1 umgebenden Körper durch das Durchlaßelement 5 in den zweiten Raumabschnitt 12 eindringen und sich ggf. mit dem optional vorgesehenen Kompensationsmittel 13 vermischen kann. Je nach Ausbildung des Durchlaßelementes 5 der zweiten Durchlaßöffnung 4 kann der genannte Eindringprozeß auch ohne das Kompensationsmittel 13 ablaufen. In jedem Fall verhindert
20 das hier verschieblich ausgebildete Wandelement 10 dabei eine ungewollte Verdünnung des therapeutischen Mittels 13 und wird entsprechend der Volumenveränderung in den Raumabschnitten 11 und 12 verschoben.

Bei dem Kompensationsmittel 13 kann es sich beispielsweise um eine Kochsalzlösung handeln.
30

Aus dem Vorgenannten ergibt sich, daß bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel quasi eine doppelte Osmose erfolgt, einerseits tritt das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 aus
35 dem Aufnahmeraum 2 aus und andererseits tritt ein geeigneter Stoff in den

Aufnahmeraum 2 durch die zweite Durchlaßöffnung 4 bzw. das dieser zugeordnete Durchlaßelement 5 in den Aufnahmeraum 2 ein.

5 Aus dem Vorgenannten ergibt sich weiter, daß zumindest im wesentlichen lediglich eine Diffusion eines geeigneten Stoffes aus dem nicht dargestellten, das Implantat 1 umgebenden Körper in den zweiten Raumabschnitt 12 vorgesehen ist. Insbesondere ist daher das Durchlaßelement 5 auf dieser Eintrittsseite (linke Seite in Fig. 1) gegenüber dem mindestens einen Durchlaßelement 5 auf der Austrittsseite (rechte Seite in Fig. 1) unterschiedlich – insbesondere hinsichtlich Porengröße, Porendichte sowie chemischer Modifizierung der Porenwandungen 7 – ausgebildet. Nachfolgend werden diesbezügliche Ausführungsbeispiele näher erläutert.

15 Durch die Verwendung von z. B. organisch modifizierten Silanen kann die Polarität der Poren 6 in idealer Weise variiert werden. Weiter kann die Austrittsgeschwindigkeit der vom Implantat 1 abzugebenden Substanz – therapeutisches Mittel 3 oder mindestens ein Wirkstoff des therapeutischen Mittels 3 – durch die Porengröße, Porendichte sowie die chemische Modifizierung der Porenwandungen 7 gesteuert werden.

20 Wenn eine hydrophobe Substanz mit hoher Dosis, wie Steroide, trizyklische Antidepressiva o. dgl., vom Implantat 1 abgegeben werden soll, sind auf der Austrittsseite große Poren 6 mit hydrophober Innenbeschichtung und auf der Eintrittsseite kleine Poren 6 mit hydrophiler Innenbeschichtung zur Aufnahme von Wasser vorgesehen.

Wenn eine hydrophobe Substanz mit geringer Dosis vom Implantat 1 abgegeben werden soll, sind dementsprechend kleinere Poren 6 vorgesehen.

30 Wenn eine hydrophile Substanz mit hoher Dosis vom Implantat 1 abgegeben werden soll, sind vorzugsweise große, hydrophile Poren 6 auf der Austrittsseite und kleine, hydrophile Poren 6 zur Aufnahme von Wasser auf der Eintrittsseite vorgesehen.

5 Anstelle des vorzugsweise vorgesehenen, offenporigen Durchlaßelements 5 kann dem zweiten Raumabschnitt 12 bzw. der zweiten Durchlaßöffnung 4 auch ein nicht offenporiges Trennelement, wie eine porenfreie, beispielsweise semipermeable Membran, zugeordnet sein, durch das ein Stoffaustausch stattfinden kann.

10 Gegebenenfalls kann das Wandelement 10 auch vollständig entfallen, wenn eine Verdünnung des therapeutischen Mittels 3 unkritisch ist, beispielsweise wenn die Diffusion eines gewünschten Wirkstoffs durch das Durchlaßelement 5 aus dem Aufnahmeraum 2 nach außen zumindest nicht wesentlich durch eine Verdünnung beeinflusst wird. In diesem Fall ist der Aufnahmeraum 2 also nicht unterteilt. Das Kompensationsmittel 13 kann dann entsprechend entfallen.

15 Andererseits kann bei ausreichender Abdichtwirkung des Wandelements 10, beispielsweise in Form einer flexiblen Membran oder eines Balgs, das Implantat 1 im Bereich der zweiten Durchlaßöffnung 4 eine freie Strömung in und aus dem zweiten Raumbereich 12 durch die Durchgangsöffnungen 19 hindurch gestatten, das in die zweite Durchlaßöffnung 4 eingesetzte Durchlaßelement 5 also entfallen, so daß sich das Volumen des ersten Raumabschnitts 11 frei und bedarfsgerecht an das Volumen des therapeutischen Mittels 3 durch entsprechende Verschiebung und/oder Verformung des Wandelements 10 anpassen kann.

25 Gemäß einer weiteren Ausführungsalternative kann das Wandelement 10 insbesondere bei flexibler Ausbildung eine Außenwandung des Implantats 1 bzw. des Aufnahmeraums 2 bilden. In diesem Fall können der zweite Raumabschnitt 12, die zweite Durchlaßöffnung 4 mit zugeordnetem Durchlaßelement 5 und die zugeordnete Schutzabdeckung 15 vollständig entfallen.

30 Gegebenenfalls kann auch bei zumindest im wesentlichen starrer Ausbildung des Aufnahmeraums 2, also bei im wesentlichen unveränderlichem Volumen des Aufnahmeraums 2, lediglich eine Durchlaßöffnung 4 mit mindestens einem zugeordneten Durchlaßelement 5 genügen. In diesem Fall kann einerseits das therapeutische Mittel 3 bzw. mindestens ein Wirkstoff des thera-

35

- peutischen Mittels 3 durch das Durchlaßelement 5 hindurch aus dem Aufnahmeraum 2 herausdiffundieren und andererseits ein Stoff, beispielsweise Wasser, aus dem das Implantat 1 umgebenden Körper durch das Durchlaßelement 5 hindurch in den Aufnahmeraum 2 hineindiffundieren. Um diesen Ein- und Austritt durch das gleiche Durchlaßelement 5 zu ermöglichen, sind vorzugsweise eine bestimmte Anzahl von Poren 6 unterschiedlich ausgebildet und/oder unterschiedlich chemisch modifiziert im Vergleich zu den anderen Poren 6.
- 10 Alternativ kann aber ein Eintritt und Austritt auch bei nur gleichartig ausgebildeten und/oder chemisch modifizierten Poren 6 erfolgen.
- Außerdem können einer Durchlaßöffnung 4 auch zwei nebeneinander angeordnete, also parallel geschaltete Durchlaßelemente 5 unterschiedlicher Ausbildung zugeordnet sein.
- 15 Bei unveränderlichem Volumen des Aufnahmeraums 2 ist es wesentlich, daß die Druckbelastung auf das verhältnismäßig spröde Durchlaßelement 5 minimal gehalten wird. Dementsprechend ist ein entsprechendes Gleichgewicht der Volumenströme in Austrittsrichtung und Eintrittsrichtung vorzusehen. Dies gilt sowohl bei lediglich einer Durchlaßöffnung 4 als auch bei mehreren Durchlaßöffnungen 4 mit optionaler Unterteilung durch ein Wandelement 10, wie in Fig. 1 dargestellt.
- 20 Bei Bedarf kann das Implantat 1 auch ein Septum 21, wie in Fig. 1 angedeutet, aufweisen. Das Septum 21 kann einem anfänglichen Einfüllen und/oder Nachfüllen des therapeutischen Mittels 3 oder des Kompensationsmittels 13 dienen. Gegebenenfalls können auch zwei oder mehr Septa 21 vorgesehen sein.
- 25 Bei dem Septum 21 handelt es sich um ein aus dem Stand der Technik bereits bekanntes Element, das eine Membran 22 aufweist, die von einer entsprechend angepaßten Kanüle zum Ein- bzw. Nachfüllen des Aufnahmeraums 2 durchstoßen werden kann und sich anschließend wieder selbsttätig dicht verschließt.
- 30
35

- Bedarfsweise können die Poren 6 insbesondere auf der Außenseite des Durchlaßelements 5 temporär, beispielsweise durch eine manuell lösbare oder sich im implantierten Zustand selbsttätig lösende Abdeckung, insbesondere bei längerer Lagerung des Implantats 1, zu Schutzzwecken überdeckt sein. Hierfür eignet sich beispielsweise eine sterile Folie.

Patentansprüche:

1. Implantat (1) mit einem Aufnahmeraum (2) für ein therapeutisches und/oder mindestens einen Wirkstoff enthaltendes Mittel (3), wobei der
5 Aufnahmeraum (2) mindestens eine Durchlaßöffnung (4) aufweist, in die ein Durchlaßelement (5) eingesetzt ist, durch welches das Mittel (3) den Aufnahmeraum (2) verlassen kann,
10 **dadurch gekennzeichnet,**
daß das Durchlaßelement (5) als ein Diffusionselement mit offenen Poren (6) mit einer Porengröße und/oder Porenwandung (7) ausgebildet ist, die zumindest im wesentlichen nur eine Diffusion des Mittels (3) und/oder
15 mindestens eines Wirkstoffs des Mittels (3) durch das Diffusionselement gestattet, ohne eine freie Strömung durch das Durchlaßelement (5) zu ermöglichen, und/oder
daß das Durchlaßelement (5) offene Poren (6) mit Porenwandungen (7) aufweist, die zumindest bereichsweise chemisch modifiziert sind, um mit
20 dem Mittel (3), mit mindestens einem Wirkstoff des Mittels (3) und/oder mit außen befindlichen Stoffen, vorzugsweise selektiv, hinsichtlich des Durchtritts durch das Durchlaßelement (5) zuwechselwirken.
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Durch-
25 laßelement (5) membranartig oder folienartig ausgebildet ist.
3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Durchlaßelement (5) im wesentlichen gleichmäßig dick ausgebildet ist und/oder eine Dicke von maximal 50 µm, insbesondere maximal 5 µm,
30 aufweist.
4. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekenn-
zeichnet, daß das Durchlaßelement (5) zumindest im wesentlichen aus
35 Keramik bzw. zumindest im wesentlichen aus vorzugsweise durch Anodisieren hergestelltem Aluminium-, Magnesium-, Tantal-, Eisen-, Wolfram- und/ oder Titanoxid besteht.

5. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Durchlaßelement (5) von mindestens einem vorzugsweise gitterartigen Halteelement (8) flächig abgestützt, insbesondere zwischen zweien gehalten ist.
- 5
6. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in die Durchlaßöffnung (4) zwei Durchlaßelemente (5) nacheinander eingesetzt sind.
- 10
7. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Poren (6) im wesentlichen gleichmäßig und/oder mit einer Flächendichte von 10^8 bis $10^{11}/\text{cm}^2$ über das Durchlaßelement (5) verteilt sind.
- 15
8. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Poren (6) im wesentlichen zylindrisch und/oder zueinander beabstandet und/oder gleichförmig ausgebildet sind und/oder im wesentlichen senkrecht zur Erstreckungsebene durch das Durchlaßelement (5) verlaufen und/oder jeweils Abschnitte mit unterschiedlichen bzw. zu- und/oder abnehmenden Querschnitten aufweisen.
- 20
9. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Porendurchmesser im Mittel weniger als 500 nm, vorzugsweise weniger als 250 nm, insbesondere 250 bis 20 nm, beträgt.
- 25
10. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Poren (6) insbesondere außenseitig temporär überdeckt bzw. verschlossen sind.
- 30
11. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur chemischen Modifizierung die Porenwandungen (7) zumindest bereichsweise hydrophil oder hydrophob ausgebildet und/oder zumindest bereichsweise mit funktionellen Gruppen, wie Amin-, Mercapto-, Carboxy- und/oder Hydroxygruppen, und/oder organisch modifizierten Silanen, versehen sind.
- 35

12. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) ein flexibles und/oder bewegliches Wanelement (10) zur Abgrenzung des Aufnahmeraums (2) aufweist, so daß das Volumen des Aufnahmeraums (2) veränderlich, insbesondere je nach Verringerung des Volumens des darin befindlichen Mittels (3) ver-
5 ringerbar ist.
13. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) ein flexibles und/oder bewegliches Wanelement (10) aufweist, das den Aufnahmeraum (2) unterteilt in
10 einen ersten, mit einer ersten Durchlaßöffnung (4) in Verbindung stehenden Raumabschnitt (11) für das Mittel (3) und in einen zweiten, mit einer zweiten Durchlaßöffnung (4) in Verbindung stehenden Raumabschnitt (12) für ein Kompensationsmittel (13), so daß das Volumen des
15 ersten Raumabschnitts (11) veränderlich, insbesondere je nach Verringerung des Volumens des darin befindlichen, therapeutischen Mittels (3) verringerbar ist.
14. Implantat nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß das
20 Wanelement (10) membranartig, balgartig und/oder kolbenartig, insbesondere im Aufnahmeraum (2) verschieblich, ausgebildet ist.
15. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) zwei separate, den Aufnahmeraum (2)
25 nach außen öffnende Durchlaßöffnungen (4) aufweist, wobei in eine Durchlaßöffnung (4) ein erstes Durchlaßelement (5) und in die andere Durchlaßöffnung (4) ein vorzugsweise porenfreies Trennelement, wie eine semipermeable Membran, oder ein zweites Durchlaßelement (5) eingesetzt sind, wobei das erste Durchlaßelement (5) und das Trennelement bzw. das zweite Durchlaßelement (5) so ausgebildet sind, daß sie
30 mit dem Mittel (3), mit mindestens einem Wirkstoff des Mittels (3) und/oder mit außen befindlichen Stoffen, vorzugsweise selektiv, hinsichtlich des Durchtritts unterschiedlich wechselwirken, insbesondere derart, daß das Mittel (3) und/oder mindestens ein Wirkstoff des Mittels
35 (3) durch das erste Durchlaßelement (5) aus dem Aufnahmeraum (2)

entweichen und daß mindestens ein Stoff, beispielsweise Wasser, durch das Trennelement bzw. das zweite Durchlaßelement (5) in den Aufnahmeraum (2) eindringen kann.

- 5 16. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) einen länglichen, insbesondere im wesentlichen zylindrischen Grundkörper (14) aufweist.
- 10 17. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Durchlaßöffnung (4) an einem Stirnende eines Grundkörpers (14) ausgebildet ist, wobei vorzugsweise eine Schutzabdeckung (15) am Grundkörper (14) über einem in die Durchlaßöffnung (4) eingesetzten Durchlaßelement (5) oder Trennelement, insbesondere mittels Preßsitz und/oder lösbar, angebracht ist.
- 15 18. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) mindestens ein Septum (21) aufweist, das mit dem Aufnahmeraum (2) und/oder mindestens einem Raumabschnitt (11, 12) des Aufnahmeraums (2) in Verbindung steht.
- 20

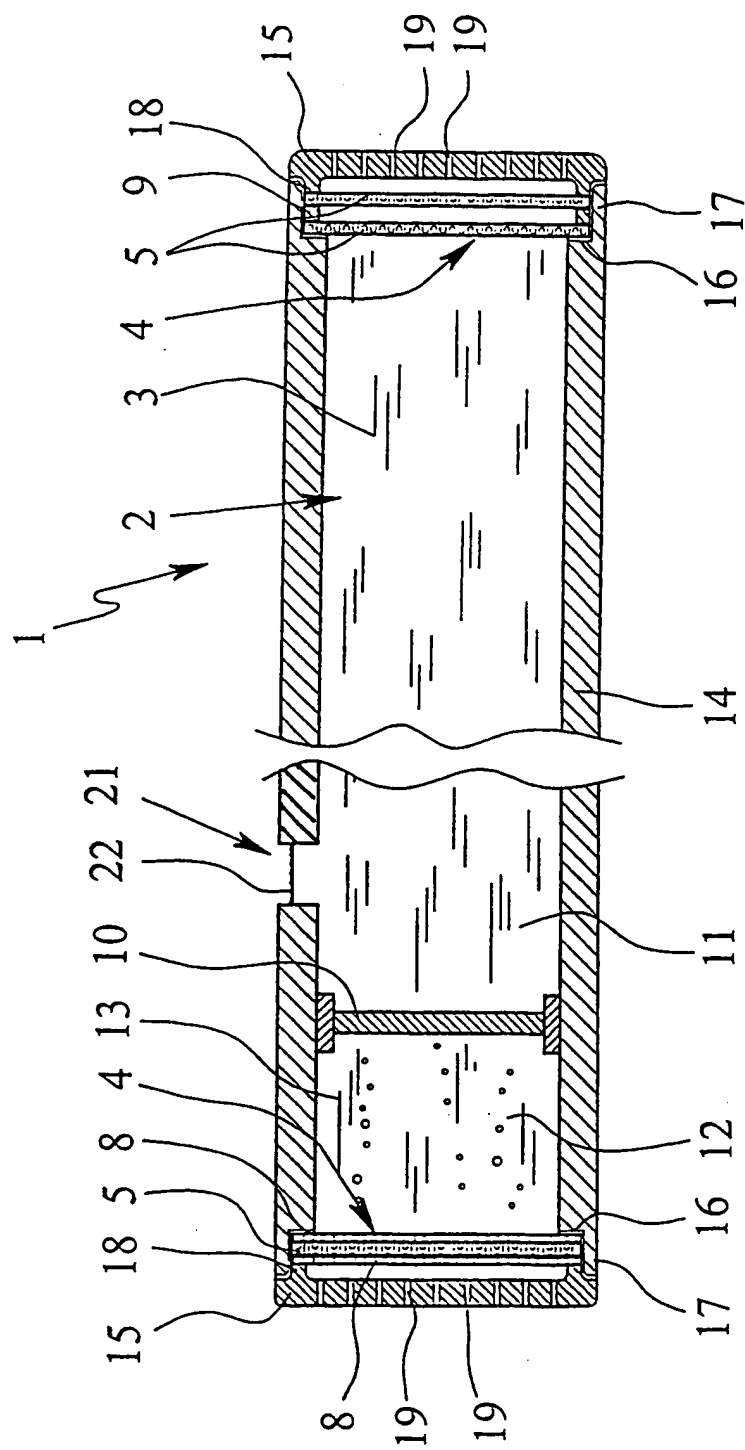


Fig. 1

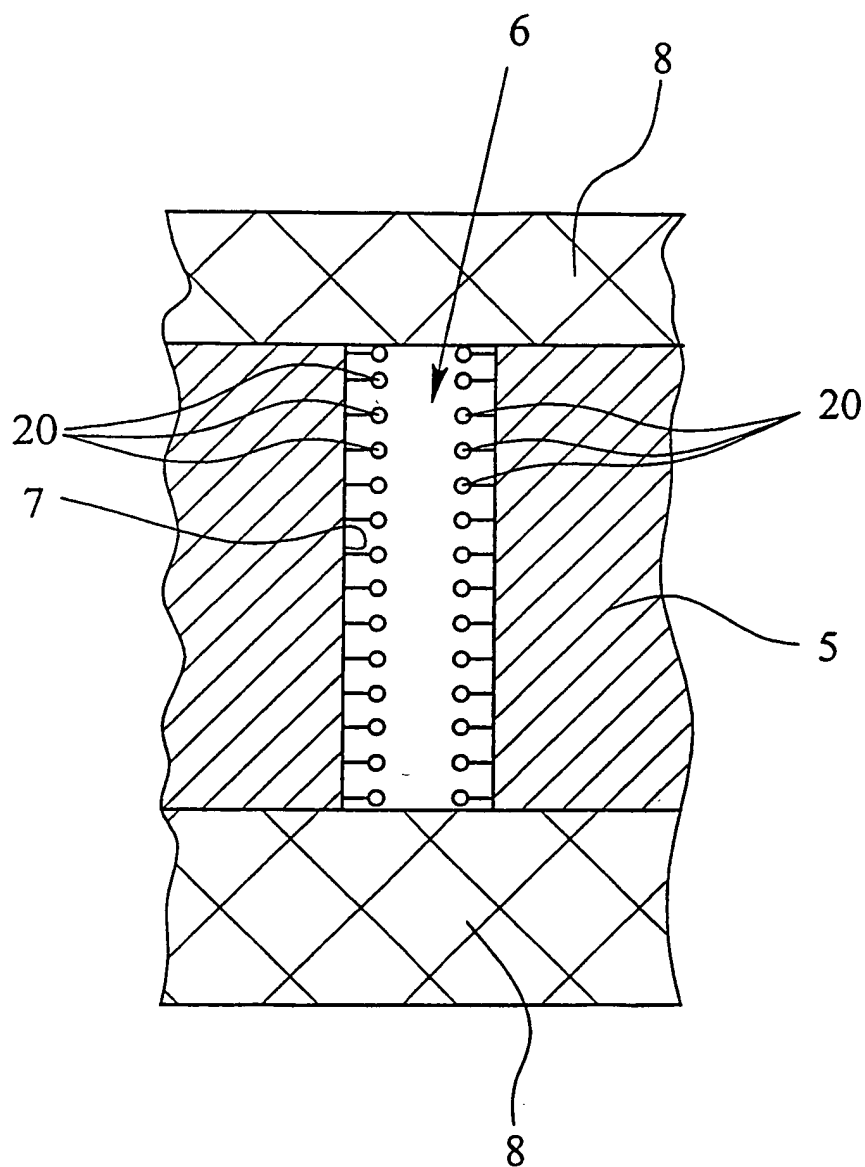


Fig. 2

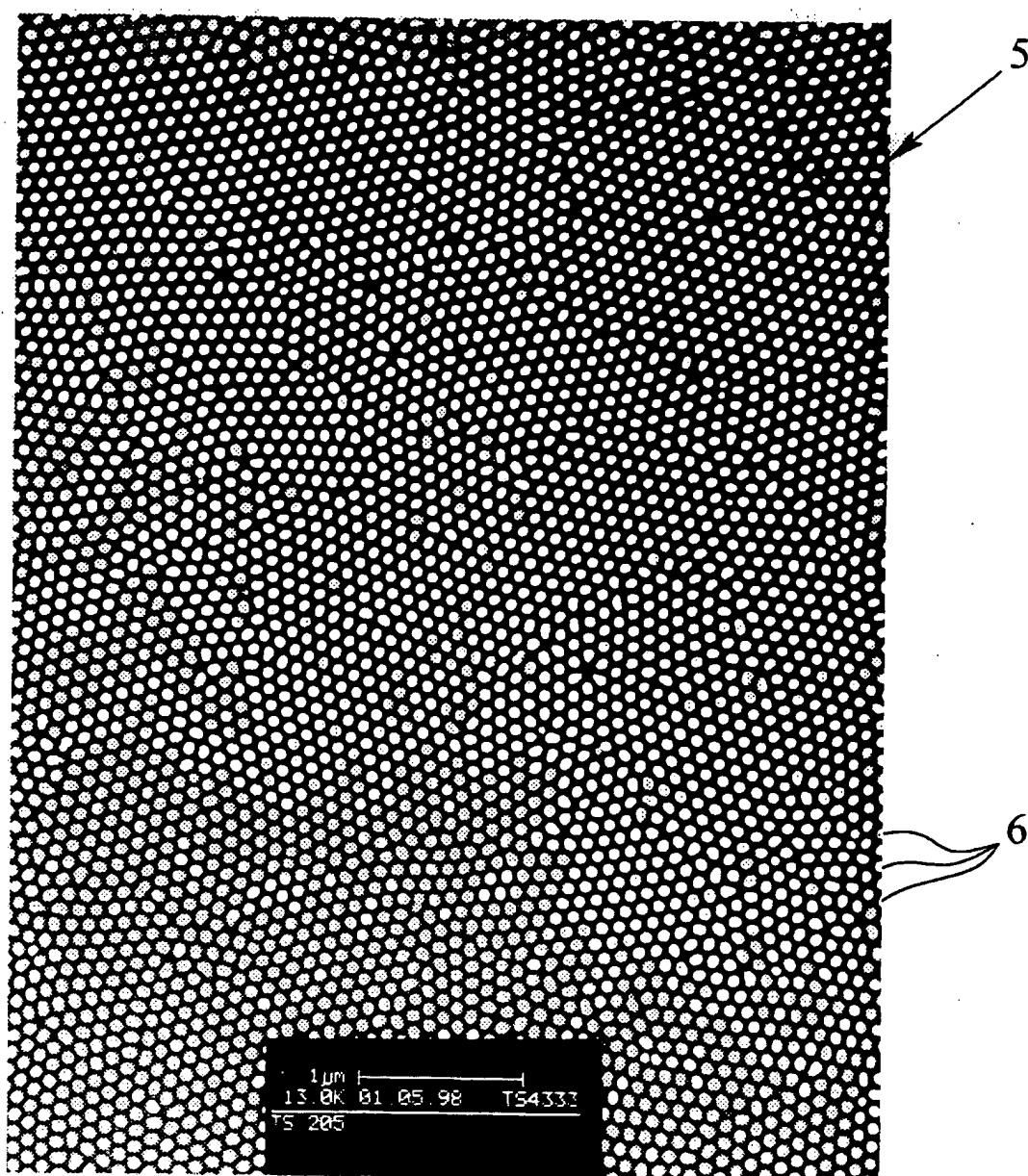


Fig. 3

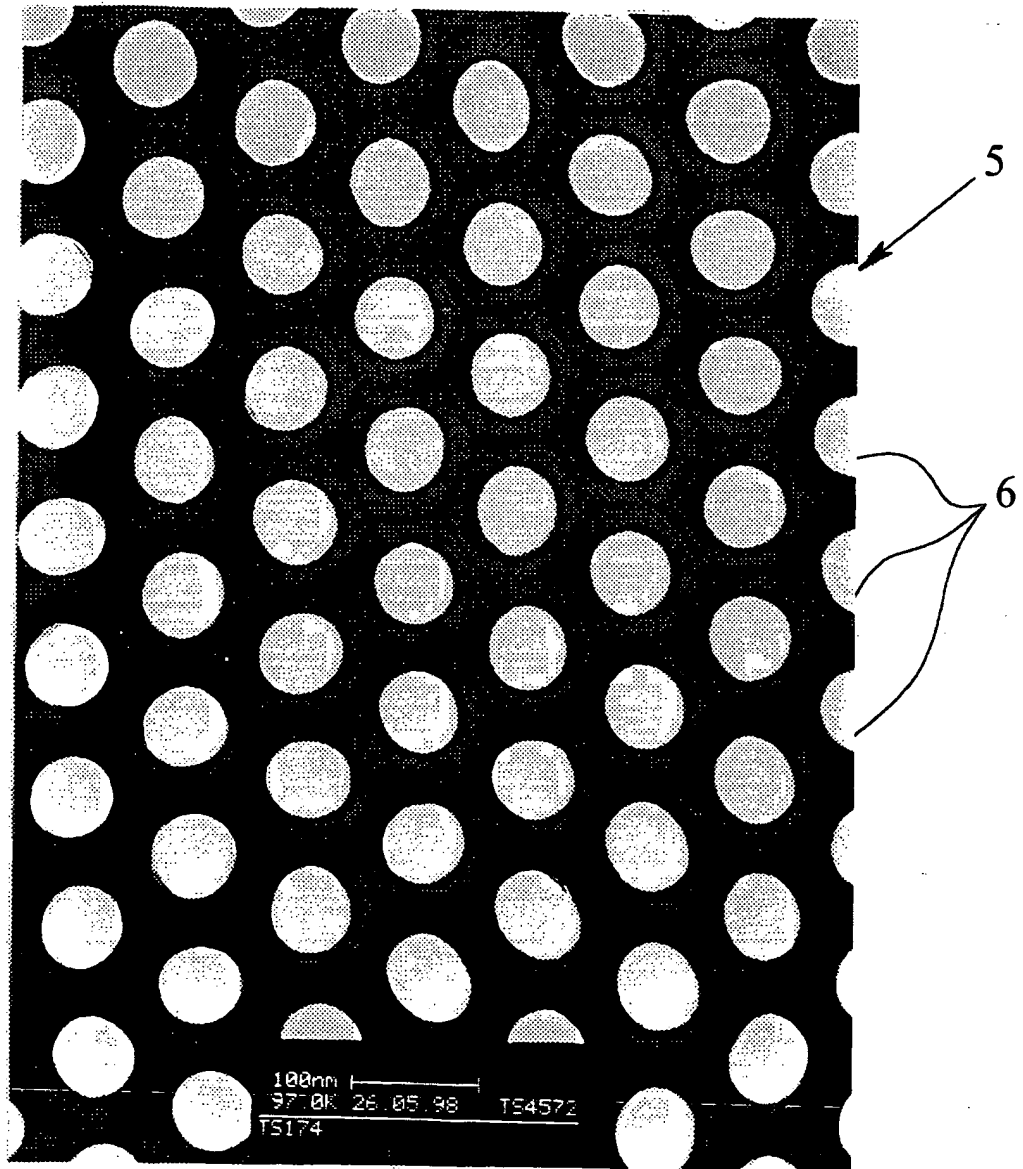


Fig. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/01287

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61M31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61M A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 008 112 A (DEPRINCE RANDOLPH B ET AL) 16 April 1991 (1991-04-16) column 10, line 43 - line 68; figures	1-3, 16
X	US 3 946 734 A (DEDRICK ROBERT L ET AL) 30 March 1976 (1976-03-30) column 2, line 57 - column 3, line 46; figures	1, 6, 11, 16
A	CH 580 961 A (ALZA CORP) 29 October 1976 (1976-10-29) column 8, line 25 - line 42; figures	1-3, 12-16
A	US 5 062 841 A (SIEGEL RONALD A) 5 November 1991 (1991-11-05) column 6, line 19 - line 63; figures	1, 12-14, 16
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2000

Date of mailing of the international search report

30/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kousouretas, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 00/01287

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 000 957 A (ECKENHOFF JAMES B ET AL) 19 March 1991 (1991-03-19) column 8, line 28 - line 68; figures -----	1-3, 12-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01287

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5008112 A	16-04-1991	NONE	
US 3946734 A	30-03-1976	NONE	
CH 580961 A	29-10-1976	NONE	
US 5062841 A	05-11-1991	NONE	
US 5000957 A	19-03-1991	US 4844984 A	04-07-1989
		US 4595583 A	17-06-1986
		US 4624945 A	25-11-1986
		US 4772474 A	20-09-1988
		MX 9203783 A	01-09-1992
		AU 571400 B	14-04-1988
		AU 3924285 A	26-09-1985
		BE 901941 A	01-07-1985
		CA 1221587 A	12-05-1987
		DE 3509410 A	26-09-1985
		ES 540185 D	16-11-1985
		ES 8602388 A	16-03-1986
		FR 2561103 A	20-09-1985
		GB 2155787 A,B	02-10-1985
		IT 1185795 B	18-11-1987
		JP 1911626 C	09-03-1995
		JP 6041406 B	01-06-1994
		JP 60236665 A	25-11-1985
		MX 9203734 A	01-09-1992
		MX 9203737 A	01-09-1992
		MX 161579 A	12-11-1990
		NL 8500697 A	16-10-1985
		NZ 210601 A	08-01-1988
		US 4927633 A	22-05-1990
		US 4692336 A	08-09-1987
		US 4684524 A	04-08-1987
		US 4612186 A	16-09-1986
		US 4717566 A	05-01-1988
		ZA 8409802 A	28-08-1985
		AR 240399 A	30-04-1990
		AU 591511 B	07-12-1989
		AU 6069786 A	12-02-1987
		BE 905249 A	01-12-1986
		BR 8603678 A	10-03-1987
		CA 1278968 A	15-01-1991
		DE 3625915 A	19-02-1987
		ES 556303 D	16-10-1987
		ES 8800042 A	01-01-1988
		FR 2585950 A	13-02-1987
		GB 2178659 A,B	18-02-1987
		IT 1195818 B	27-10-1988
		JP 2113257 C	21-11-1996
		JP 8018972 B	28-02-1996
		JP 62039518 A	20-02-1987
		NL 8601971 A	02-03-1987
		NZ 216991 A	27-09-1989
		US 4717568 A	05-01-1988
		US 4717718 A	05-01-1988
		US 4729793 A	08-03-1988
		ZA 8605914 A	29-04-1987

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

PCT/EP 00/01287

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01287

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>US 5 000 957 A (ECKENHOFF JAMES B ET AL) 19. März 1991 (1991-03-19) Spalte 8, Zeile 28 - Zeile 68; Abbildungen -----</p>	<p>1-3, 12-16</p>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01287

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5008112	A	16-04-1991	KEINE	
US 3946734	A	30-03-1976	KEINE	
CH 580961	A	29-10-1976	KEINE	
US 5062841	A	05-11-1991	KEINE	
US 5000957	A	19-03-1991	US 4844984 A	04-07-1989
			US 4595583 A	17-06-1986
			US 4624945 A	25-11-1986
			US 4772474 A	20-09-1988
			MX 9203783 A	01-09-1992
			AU 571400 B	14-04-1988
			AU 3924285 A	26-09-1985
			BE 901941 A	01-07-1985
			CA 1221587 A	12-05-1987
			DE 3509410 A	26-09-1985
			ES 540185 D	16-11-1985
			ES 8602388 A	16-03-1986
			FR 2561103 A	20-09-1985
			GB 2155787 A, B	02-10-1985
			IT 1185795 B	18-11-1987
			JP 1911626 C	09-03-1995
			JP 6041406 B	01-06-1994
			JP 60236665 A	25-11-1985
			MX 9203734 A	01-09-1992
			MX 9203737 A	01-09-1992
			MX 161579 A	12-11-1990
			NL 8500697 A	16-10-1985
			NZ 210601 A	08-01-1988
			US 4927633 A	22-05-1990
			US 4692336 A	08-09-1987
			US 4684524 A	04-08-1987
			US 4612186 A	16-09-1986
			US 4717566 A	05-01-1988
			ZA 8409802 A	28-08-1985
			AR 240399 A	30-04-1990
			AU 591511 B	07-12-1989
			AU 6069786 A	12-02-1987
			BE 905249 A	01-12-1986
			BR 8603678 A	10-03-1987
			CA 1278968 A	15-01-1991
			DE 3625915 A	19-02-1987
			ES 556303 D	16-10-1987
			ES 8800042 A	01-01-1988
			FR 2585950 A	13-02-1987
			GB 2178659 A, B	18-02-1987
			IT 1195818 B	27-10-1988
			JP 2113257 C	21-11-1996
			JP 8018972 B	28-02-1996
			JP 62039518 A	20-02-1987
			NL 8601971 A	02-03-1987
			NZ 216991 A	27-09-1989
			US 4717568 A	05-01-1988
			US 4717718 A	05-01-1988
			US 4729793 A	08-03-1988
			ZA 8605914 A	29-04-1987

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

THIS PAGE BLANK (USPTO)